



優先権主張
出願国 出願日 出願号
ハンガリー国 1973年7月12日 GO-1241

特 許 願

(2000円)

昭和49年7月7日

特許庁長官 黄 藤 英 雄 殿

1. 発明の名称

2-イミノ-チアゾリジン誘導体及びその酸付加塩の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の要

3. 発 明 者

住所 ハンガリー国、1114 ブダペスト、ヴィラニイ ヌー., 53

氏名 ラジオス トルディ

(外 6 名)

4. 特許出願人

住所 ハンガリー国、ブダペスト X., クレスズトオリイ ヌー., 30

氏名 エギト、ギオギスゼルヴェギエスゼティ、グヤール

代 表 者 ルドルフ ソオズ
代 表 者 ギョル コロス

国籍 ハンガリー国

5. 代 理 人

住所 東京都港区芝罘平町13番地 静光ビル

電話 504-0721

氏名 弁護士 (6579) - 青 木

朗
(外 2 名)

方式 (2)



① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 50-37775

③ 公開日 昭 50. (1975) 4. 8

② 特願昭 49-77475

② 出願日 昭 49. (1974) 7. 8

審査請求 未請求

(全 7 頁)

庁内整理番号 7043 44

6762 44

7043 44

⑤ 日本分類

16 E351

30 B0

30 B4

⑤ Int. Cl?

C07D221/02 H
A61K 31/41

明 細 書

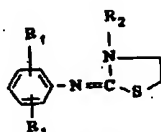
1. 発明の名称

2-イミノ-チアゾリジン誘導体及びその酸

付加塩の製法

2. 特許請求の範囲

下記一般式 (I) :



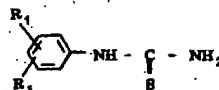
式中、 R_1 及び R_2 はそれぞれ直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基を表わす。

を有する 2-イミノ-チアゾリジン誘導体、及びその酸付加塩の製法であつて、下記一般式 (II) :



式中、 R_2 は直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基、 Y はハロゲンを表わす。

の化合物を、100℃と200℃の間の温度で、下記一般式 (III) :

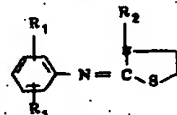


式中、 R_1 は直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基を表わす。

の化合物と反応させ、このようにして形成した上記一般式 (I) の化合物を反応混合物から分離し、また所望により、前記化合物を非毒性の酸と反応することによりその酸付加塩に変えることを特徴とする製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は下記一般式 (I) :



式中、 R_1 及び R_2 はそれぞれ直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基を表わす。

を有する 2-イミノ-チアゾリジン誘導体、及びその酸付加塩の新製法に関するものである。

る。

上記一般式(1)に対応するいくつかの化合物は公知である。例えば、

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン(マダヤル・ケミアイ・フォリョイラート(Magyar Kémiai Folyóirat) 78, 585 (1972)に開示されている。2-(2-トリルイミノ)-8-テトラ-プチル-チアゾリジン及びその関連構造化合物はドイツ特許出願第2017969号に開示されている；この刊行物によるとこれらの化合物は抗外部寄生体活性を有している。

本発明者等は一般式(1)をもつ化合物が利尿促進活性及び催眠活性を有することを見出した。これらの化合物のうち、2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンは傑出した活性をもっている。投与量が少ない場合には、この化合物は利尿促進活性を発揮し、他方服用量が多い場合には穏やかな催眠効果を発揮する。

この化合物の利尿促進活性を、修正リアシッフ法(C.M. Kagawa 及び J. Kalm: Arch. Int. Pharmacodyn. 187, 241/1962)にしたがつて離ネズミを使つて試験した。この試験によると、この化合物の比較的少ない経口投与ですでに服用量によつて尿分泌を増大させ、さらに投与量が増えると塩分排泄効果をもつ。この化合物の最小有効投与量は、経口的に投与する場合には、2mg/kgである。その活性度はクロルチアジド(6-クロロ-1,2,4-ベンゾチアジン-7-スルホニル-1,1-ジオキシド)やヒドロクロルチアジド(6-クロロ-8,4-ジヒドロ-1,2,4-ベンゾチアジン-7-スルホニル-1,1-ジオキシド)と同じ強さである。しかし2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンの作用機構は上記した公知の利尿薬のそれとは完全に相違する。

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンの利尿促進活性に関するデータを、尿の Na^+ 、 K^+ 、及び Cl^- イオン含有量

とそれから計算した比率をもつて、第1表に示す。

以下余白

第1表

試験化合物	投与量 mg/kg 経口	利尿尿 ml/ kg/5時間	尿のイオン含有量			$\text{Cl}^-/\text{Na}^++\text{K}^+$	Na^+/K^+
			$\text{Na}/\mu\text{mol}/$ $\text{kg}/5\text{h}$	$\text{K}/\mu\text{mol}/$ $\text{kg}/5\text{h}$	$\text{Cl}/\mu\text{mol}/$ $\text{kg}/5\text{h}$		
2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	0.66	5.86	0.84	0.37	0.70	0.98	0.92
	2.0	9.74	1.01	0.48	1.35	0.91	2.10
	6.0	15.95	1.25	0.56	1.88	1.08	2.28
	18.0	21.26	1.81	0.67	2.47	1.08	2.70
	54.0	26.25	2.08	0.71	2.66	0.87	2.85
クロルチアジド	1.1	18.14	1.48	0.66	2.32	1.81	2.24
	8.8	14.91	2.40	0.74	2.41	1.09	2.24
	10.0	17.81	2.77	1.08	2.80	0.99	2.56
	80.0	17.79	2.12	1.28	4.66	1.07	2.54
	90.0	20.89	2.94	1.29	5.08	0.87	2.05
ヒドロクロルチアジド	0.87	5.26	1.60	0.72	2.90	1.25	2.22
	1.1	7.18	2.04	0.90	2.80	1.00	2.27
	8.8	9.38	2.28	0.92	4.08	1.26	2.48
	10.0	10.57	2.49	0.98	4.11	1.18	2.54
	80.0	11.72	2.92	0.80	4.50	1.27	2.22

投与量が高い場合(150mg/kg、経口)には、
2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-
-メチル-チアゾリジンに催眠活性を発揮する。
この化合物の催眠活性に関するデータを第2表及
び第8表に示す。

第2表

化 合 物	効果の持続期間 (時間)	鎮静催眠ED50 mg/kg、経口
2-(2,6-ジメチル- -フェニル)-イミノ- -8-メチル-チアゾ リジン	0.5 1.0 2.0 8.0 5.0	150.0 150.0 200.0 800.0 825.0
ノキシロン (グルタリド)	5.0	640.0

第8表

ネズミに及ぼすヘキサメサルピタール麻酔の相乗作用

投与量mg./kg.	投与方法	睡眠時間の増加%
10.0	i.p.	6.5倍
20.0	i.p.	6.5倍
80.0	i.p.	18.0倍
20.0	p.o.	4.0倍
80.0	p.o.	10.0倍
50.0	p.o.	12.0倍

イ、即ち生理的睡眠の特徴を示しており、サルピ
タール酸塩によつて惹起される脳電図変化と容易
に識別できる。

したがって、2-(2,6-ジメチル-フェニル)-
-イミノ-8-メチル-チアゾリジンは第1に利
尿剤として治療に使用することができるが、異な
る原因の睡眠不調の治療に対しても等しく適用す
ることができる。この両方の目的のためこの化合
物を、10ないし100mg/kgの活性剤を含有する錠
剤の形で好ましく服用することができる。治療の
長さは治療すべき病状によつて相違するが、一般
に1ないし2ヵ月に及ぶ。

一般式(I)を有する2つの他の化合物、即ち2-
(2,8-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メ
チル-チアゾリジン及び2-(2,6-ジエチル-
-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジ
ンの利尿促進効果に関するデータを第4表に示す。
これらの化合物の利尿促進活性はC.M.Kagawa及び
J.Kaimによつて修正された(Arch.Int. Pharmacodyn.
187, 241-249/1962)リブシツツ

50mg/kg(1.4)のヘキサメサル
ピタールソーダで処理した該動物
の平均睡眠時間は7.5分となる。

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-
8-メチル-チアゾリジンは80mg/kgの経口投
与量ではネズミ又はその他の動物に深い睡眠を惹
起させない。外部刺激により動物を比較的容易に
目覚めさせることができる。

睡眠は脳中の活性剤の濃度に依存しそして脳
中に固定されるその最大濃度が約50%に減少した
後動物が目覚ますということが、アイソトープ
ラベリングによつて見出された。

経口投与により、この化合物は鎮静催眠効果
を示す。ネズミに及ぼすそのED50値は150mg
/kgにあたる。10, 20又は40mg/kgの投与
量では、その化合物はヘキサメサルピタールの麻
酔活性を大量に増大させ、24時間以内に生体から
ほとんど完全に排泄される。

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-
8-メチル-チアゾリジンで処理したネズミ及び
ネコの脳電図はゆつくりしたデルタアクティビテ

法(J. Pharmacol. Exp. Ther., 79, 97-
110/1968)によつて試験した。このデー
タはこれらの化合物もまた好ましい利尿促進活性
を有していることを示している。

試験化合物	投与量 mg/kg、 経口	排泄した尿量 ml/kg/bh	T-C	THCT
2-(2,8-ジメチル- フェニル)-イミノ-8- -メチル-チアゾリジン	25	26.28	17.57	1.48
2-(2,6-ジメチル- フェニル)-イミノ-8- -メチル-チアゾリジン	25 100	8.58 8.58	0.26 5.60	0.40 1.05
2-クロロ-1,2,4- ベンゾチアゾリジン-7 -スルホニル-1,1- ジオキシド	10 80	17.81 17.79	8.10 8.59	2.10 2.17

T=試験した化合物

C=対照標準

HCT=2mg/kgの経口投与で服用したヒドロクロ
ルチアジド(用 量)

一般式(I)をもつ公知の代表的な化合物はドイツ
特許明細 第2017696に示したが次の上
りにして調整される：

(a) 適当なチオ尿素を強酸の存在で酸化させる；又は

(b) 適当なチオ尿素を 1,8-ジハロエタンと反応させる；又は

(c) 適当なアリールアミンを 2-チオノ-チアゾリジン又は 2-イミノ-チアゾリジンと反応させる；又は

(d) 適当な 2-アリールアミノ-2'-チアゾリンを反応性エステル誘導体、例えばアルコールのハロゲン化物又は硫酸塩、と N-アルキル化する。

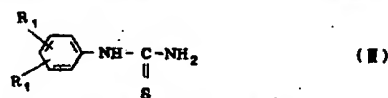
しかしながらこれらの方法はいくつかの観点から不利でありかつ適切でない。例えば、出発物質として使用されるイソチオシアン酸塩及びチオホスゲン是非常に有毒で、調製するのが困難である。またこれら公知のいずれの方法によつても、得られる最終生成物の収率が低い。

さらに実験によつて証明されるように、製法 (b) 及び (d) は所望する一般式 (I) の化合物を少しも生成しない（例えば、製法 (b) に対してはテトラヘド

ン・レターズ (Tetrahedron Letters) 第 2, 181-185/1970 及びハンガリー特許明細 第 158848 号、製法 (d) に対してはマジャール・ケミイ・フオリヨイラート (Magyar Kémiai Folyóirat) 78, 585/1972 を参照)。

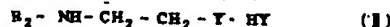
本発明は一般式 (I) をもつ化合物の新規な製法を提供することにある。そして本発明によつて、上記した欠点を除去でき、また目的とする生成物を、容易に入手しうる出発物質から簡単な方法でかつ良好な収率で得ることが出来る。

本発明は、一般式 (II) をもつチオ尿素：



〔式中、 R_1 は直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基を表わす。〕

が、加熱下で、一般式 (II)：



〔式中、 R_2 は直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基、 Y はハロゲンを表わす。〕

をもつ化合物と反応し、一般式 (I) に対応する目的化合物を与えるという認識に基づいている。

この認識はドイツ特許明細書第 1178675 号を考慮すると非常に驚くべきことである。そして該特許明細書によると 1-フェニル-チオ尿素と 8-ハロプロピルアミン塩との反応は相当する 2-フェニル-アミノ-6H-5,8-ジヒドロ-1,8-チアジンを形成させる（しかしながら、明細書には収量は与えられていない）。

即ち、本発明にしたがつて使用される一般式 (II) の第 2 エチルアミンの塩基度は可成り相違するので、精造においても精寸法においてもチアジンとは相違する一般式 (I) のチアゾリジンが形式的に類似の反応で形成されうることとは考えられない。即ち、アミンの塩基度はこの反応の最終段階で決定的な役割をもち、ここでハロゲン化アンモニウムは最初の段階で形成したアミノアルキル・イソチクロニウム塩から除去される。

文献から、高塩基度の一般式 (II) の第 2 アミンから形成したイソチクロニウム塩は少ししか溶解し

なく、したがって酸化を受けないということがむしろ予想される。これと比較して、本発明者等の経験によると一般式 (I) の化合物は相当する N-アルキルアミノ-エチルクロライド塩から優れた収率で形成される。

したがって、本発明は、一般式 (II) の化合物——ここで R_2 は直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基、 Y はハロゲンを表わす——を、一般式 (III) の化合物——ここで R_1 は直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基を表わす——と、100℃と 200℃の間の温度で反応させる段階、及びこのようにして形成された一般式 (I) の化合物——ここで R_1 及び R_2 はそれぞれ直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基を表わす——を反応混合物から分離する段階を含んで構成される、一般式 (I) の化合物及びその酸付加塩の新規な製法に関する。

本発明の特に好ましい方法によると、一般式 (II) のチオ尿素を、一般式 (II) の第 2 アミノエチルハロゲン化物塩の存在で、100 ないし 200℃の温度に加熱する。80 ないし 200 分の加熱後、反応混合物を冷却し、希塩酸に溶解する。この溶液

を水酸化アンモニウムでアルカリ性とし、分離したチアゾリジン塩基を単離する。得られた化合物は再結晶化によつて、必要の場合、非毒性の酸、例えば塩酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸等で形成せしめたその酸付加塩へ変換することによつて精製することができる。

溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド又はシクロヘキサノールの溶媒の存在で反応物質を加熱し、次いで使用した溶媒を除去することによつても処理することができる。粗チアゾリジン塩基はまた分別蒸留によつても精製することができる。

出発物質として使用される一般式(II)の化合物は公知の方法によつて得ることができる(たとえば R. C. Elderfield の「ヘテロサイクリック・コンパウンズ (Heterocyclic Compounds)」第5巻、第685頁、発行所ジュエ・ウィリー・アンド・サンズ(ニューヨーク)、1957年参照)。一般式(II)の出発物質も同様に公知の方法によつて得ることができる(C.A. 69, 51594/1968)。

本発明に係る方法の主な利点は次の通りである：

- (i) 容易に入手しうる出発物質を使用する、
- (ii) 無毒性又は有毒な材料を使用しない、
- (iii) 目的生成物を単純な方法により収率よく得ることができる。

本発明をさらに次の非制限的な実施例によつて説明する。

実施例 1.

2 - (2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン

[方法 A]

1 - (2,6-ジメチル-フェニル)-チオ尿素 8.5 g を、8-メチルアミノ-エチルクロリドヒドロクロリド 16.2 g とすりつぶし、この混合物をフラスコ中へ入れ、200℃で80分間加熱した。この混合物を冷却し、8%塩酸に溶解し、加熱下で炭素で脱色し、濾過し、そして濾過液を冷却して水酸化アンモニウムでアルカリ性とした。アルカリ混合物を一晩放置した。その後、固形物を濾別しそして水で洗浄した。前記の化合物 2.0 g (7.8%) が得られた。融点 55~57℃。希

薄な水メタノール溶液から再結晶すると、該物質は 57~59℃で溶融する。

この方法で得られたチアゾリジン塩基 8.0 g をベンゼン 80 ml に溶解し、その後、塩酸のイソプロパノール溶液を冷却しながら添加し、19.8 g (95%) の 2 - (2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン塩酸塩を分離した；融点 258~255℃。

[方法 B]

1 - (2,6-ジメチル-フェニル)-チオ尿素 8.5 g と 8-メチルアミノ-エチルクロリドヒドロクロリド 16.2 g をジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、この溶液を 2 時間蒸流した。溶媒を真空蒸発し、残査を水に溶解し、その水溶液を冷却下で水酸化アンモニウムでアルカリ性とした。前記の化合物が 20.5 g (74.8%) 得られた；融点 58-60℃。

[方法 C]

1 - (2,6-ジメチル-フェニル)-チオ尿素

ドロクロリド 16.2 g をシクロヘキサノール 150 ml に溶解し、この溶液を 2 時間蒸流した。溶媒を真空蒸発し、残査を水に溶解した。この水溶液を加熱下で炭素で脱色し、濾過し、そして濾過液を冷却下で水酸化アンモニウムでアルカリ性とした。シロップ状物質を分離し、それを放置して固形化した。固形物をクロロホルムに溶解し、この溶液を炭酸ソーダで乾燥し、溶媒を真空蒸発し、そして残査を真空蒸留した。前記の化合物が 19.0 g (70.8%) 得られた；沸点 170-178℃/1.2 mmHg、融点 59-60℃。

実施例 1 の方法 A、ないし C で述べたように処理して、第 5 表に掲げた化合物が得られた。

以下余白

第 5 表

実施例 号	化 合 物	物理的特性
2	2-(2,8-ジメチル-フエニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	沸点: 142°C/0.2mmHg
	2-(2,8-ジメチル-フエニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンヒドロクロリド	融点: 221-228 °C
3	2-(2,6-ジエチル-フエニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	沸点: 148-149°C/0.4mmHg
	2-(2,6-ジエチル-フエニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンヒドロクロリド	融点: 239-240°C
4	2-(2,6-ジメチル-フエニル)-イミノ-8-エチル-チアゾリジン	融点: 89-91°C 沸点: 166-168°C/1mmHg
5	2-(2,6-ジエチル-フエニル)-イミノ-8-エチル-チアゾリジン	沸点: 147°C/0.85mmHg
	2-(2,6-ジエチル-フエニル)-イミノ-8-エチル-チアゾリジンヒドロクロリド	融点: 188-185°C
6	2-(2,6-ジメチル-フエニル)-イミノ-8-ブチル-チアゾリジン	融点: 82-84°C 沸点: 176-180°C/2mmHg

特開 昭50-37775 函

本発明の好ましい実施態様は次の通りである:
反応を溶媒中、好ましくはジメチルホルムアミド又はシクロヘキサノール中で行うことを特徴とする特許請求の範囲に記載した方法。

特許出願人

エイト ギオギスセル/エグゼクティブ
デパートメント

特許出願代理人

弁理士 青 木 昭
弁理士 西 館 和 之
弁理士 山 口 昭 之

6. 添付書類の目録

- | | |
|----------------|-----------|
| (1) 願 書 副 本 | 1 通 |
| (2) 明 細 書 | 1 通 |
| (3) 図 面 | 1 通 / 5 枚 |
| (4) 委任状及び訳文 | 各 1 通 |
| (5) 優先権証明書及び訳文 | 各 1 通 |

7. 前記以外の発明者または代理人

(1) 発 明 者

- 住所 ハンガリー国, 1115 ブダペスト, スザカシフ
アルベド ユー., 60/エー
- 氏名 カタリン スズイラギイ
- 住所 ハンガリー国, 1022 ブダペスト, トビス ユー.,
32/ビー
- 氏名 ヨゼフ レイター
- 住所 ハンガリー国, 1091 ブダペスト, クロイ ユー., 43
- 氏名 イストヴァン トト
- 住所 ハンガリー国, 1113 ブダペスト, バルトク ペラ
ユー., 90
- 氏名 ヨゼフ ゴルシ
- 住所 ハンガリー国, 1067 ブダペスト, ルダス ラスモ
ユー., 43
- 氏名 ヨゼフ スベケリー
- 住所 ハンガリー国, 1116 ブダペスト, スザバトサダ ユー., 65
- 氏名 イング スジャファール

(2) 代 理 人

住所 東京都港区芝罘平町13番地神光虎ノ門ビル
電話 504-0721

氏名 弁理士(7210) 西 館 和 之

住所 同 所

氏名 弁理士(7107) 山 口 昭 之

手続補正書(自発)

昭和49年8月16日

特許庁長官 斎藤 英 雄 殿

1. 事件の表示

昭和49年 特許願 第 77475 号

2. 発明の名称

2-イミノ-チアゾリジン誘導体及び
その酸付加塩の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

~~住所~~Z 字制
Z 字制氏名 エギト エオギスセルヴエギエセティ グヤール
(名称)

4. 代理人

住 所 東京都港区芝罘平町13番地
静光虎ノ門ビル 電話(504)0721

氏 名 弁理士 (6579) 青 木 朗

(外 2 名)

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

明細書第6頁第1表の「尿のイオン含有量」
の欄を次のように訂正します。

補正前	補正後
Na/μmol/ /kg/5h	Na/μmol/ /kg/5h
K/μmol/ /kg/5h	K/μmol/ /kg/5h
Cl/μmol/ /kg/5h	Cl/μmol/ /kg/5h